

令和元年6月20日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K15900

研究課題名(和文) 鉄・脂質代謝異常の変化に着目したC型肝炎治療後発癌の高危険群の抽出

研究課題名(英文) The change of hepatic iron accumulation and hepatic steatosis after DAAs-based therapy in patients with hepatitis C

研究代表者

留野 渉 (Wataru, Tomeno)

横浜市立大学・医学研究科・客員講師

研究者番号：00644957

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：インターフェロンを用いない経口薬で治療を行ったC型肝炎52例について治療前、治療終了時、終了6か月後にMR elastographyで肝硬度、肝内鉄沈着(R2\*値)、脂肪化を測定しその変化を検討した。治療によりALT正常化後も肝硬度は改善したが治療前ALT高値群で肝硬度改善率が大きく、肝硬度低下は肝内炎症が改善した影響を受けた可能性もある。フェリチンは低下したがR2\*値は不変であり、SVRを達成しても肝内の鉄沈着は変化しない事が示唆された。脂肪化は治療前後で不変であったが治療前から脂肪化の少ない症例が大多数であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

C型肝炎に対する治療薬の進歩によって、ウイルス排除後を達成できたC型肝炎患者は今後も増加していくことが予想される。今回の研究で肝内鉄沈着や脂肪化はウイルス排除後もすぐには改善しないことが判明し、ウイルス排除後の発癌リスクとなっている可能性がある。今後も長期経過を解析することで発癌の高リスク群の絞り込みに応用でき、適切なフォローアップ方法を提供することができれば、患者の精神的・経済的負担や医療経済への負担軽減につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We assessed liver stiffness (LS), hepatic iron accumulation(R2\*), and hepatic steatosis using magnetic resonance elastography (MRE) before and after direct acting antivirals (DAAs)-based therapy in 52 patients with chronic hepatitis C. We assessed MRE before the treatment, at end of treatment, and 6 months after the treatment. The liver stiffness continued improving after normalization of the ALT. However, this improvement of the LS might be affected with the improvement of the liver inflammation, because the percent improvement of the LS was bigger in the patients whom ALT before the treatment was high (>30 IU/L) in. Regardless of the value of the ferritin having decreased, hepatic iron accumulation estimated by the values of R2\* was constant after eradication of the hepatitis C virus. Hepatic steatosis was constant after the antiviral therapy, but there were few cases with the severe fatty liver before the treatment.

研究分野：ウイルス型肝炎

キーワード：C型肝炎 肝硬度 MRエラストグラフィ 鉄代謝 脂質代謝

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV)は、わが国における慢性肝炎・肝硬変・肝癌の最大の原因である。わが国では、毎年3万5千人もの人が肝癌で亡くなり、その約70%はC型肝炎が原因である。C型肝炎に対する抗ウイルス療法の進歩は目覚ましく、従来のインターフェロン(IFN)治療無効例や高齢者、肝硬変などの難治例に対しても直接作用型抗ウイルス薬(Direct Acting Antivirals: DAAs)の登場により持続的なウイルス消失(Sustained viral response: SVR)率が90%以上の高い治療効果が可能となった。HCV排除後、肝発癌率は一般的に著明に低下するが、SVRが得られたにも関わらず肝癌の発症を認める症例が報告されている。治療法の進歩により従来の治療で難治例であった肝硬変などの線維化進行例も続々とSVRとなりウイルスが駆除されていく状況が予想され、今後SVR後の発癌症例は急速に増加していく可能性がある。このような状況下で、SVR後の肝発癌高危険群をいかに囲い込むのか、またSVR後にどのように肝癌のサーベイランスを行っていくのかはC型肝炎診療における喫緊の課題である。

### 2. 研究の目的

肝発癌のリスク因子として肝線維化が重要であり、肝線維化の進行に伴い1年あたりの発癌率は増加する。その他に代謝の中心臓器としての肝臓と発癌との関係が近年注目を集めており、HCVによる脂質代謝や糖代謝の変化や、鉄代謝異常と発癌との密接な関連が指摘されている。HCVコア蛋白はsterol regulatory element binding protein-1(SREBP-1)を介した肝内脂肪酸合成亢進、ミトコンドリア酸化の障害などを介して肝脂肪化を促進し、HCVコア蛋白発現マウスを用いた検討でこの脂肪化が再現され、著明な炎症を伴わないまま肝癌が発生することが報告されている。またC型肝炎では高頻度に肝内鉄蓄積を合併し、過剰な鉄は酸化ストレスを増強し、肝細胞障害だけでなくDNA障害を引き起こし発癌を促進する。IFN治療によりHCV排除を達成すると肝内の鉄代謝異常が改善することが報告されているが、IFNフリーのDAAs治療前後の肝内鉄蓄積及び肝脂肪化の経時的変化についての報告は国内外に未だ無い。MRエラストグラフィ(MRE)で測定した肝硬度は病理組織の肝線維化と相関し、IDEAL-IQ法を用いることで肝脂肪化定量(proton density fat fraction: PDFF)値、及びT2\*減衰をマッピングすることで肝内鉄沈着(R2\*値)の評価が可能である。本研究ではIFNフリーの経口薬(DAAs)治療による肝硬度、肝内鉄沈着、及び肝脂肪化の経時的変化を詳細に解析することを目的とする。またHCV排除後に、肝発癌に關与するこれら因子の改善が乏しい症例についてその特徴を明らかにすることで、将来的に治療前後のMRE施行によるSVR後発癌の高リスク群の囲い込みに応用することを目的とする。

### 3. 研究の方法

DAAsを使用し抗ウイルス療法を行ったC型慢性肝炎52例を対象とした。MRIは3テスラの装置を用いてMRIを施行し肝硬度と肝内鉄蓄積(R2\*値)、及び肝脂肪化(PDFF)の測定を行った。MRIは各症例で治療開始前、治療終了時、及び終了6か月後の3回施行し、その経時的変化を解析した。

### 4. 研究成果

#### (1) 患者背景(表1)

52症例のうち男性24例、女性28例で、年齢の中央値は68.5歳であった。治療薬(DAAs)の内訳は、アスナプレビル/ダクラタスビル(ASV/DCV)が27例、ソホスブビル/レディパスビル(SOF/LDV)が15例、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル(OBV/PTV/r)が3例、ソホスブビル/リバビリン(SOF/RBV)が7例であった。治療効果は良好で1例を除く51例(98.1%)でウイルス排除(SVR)を達成した。

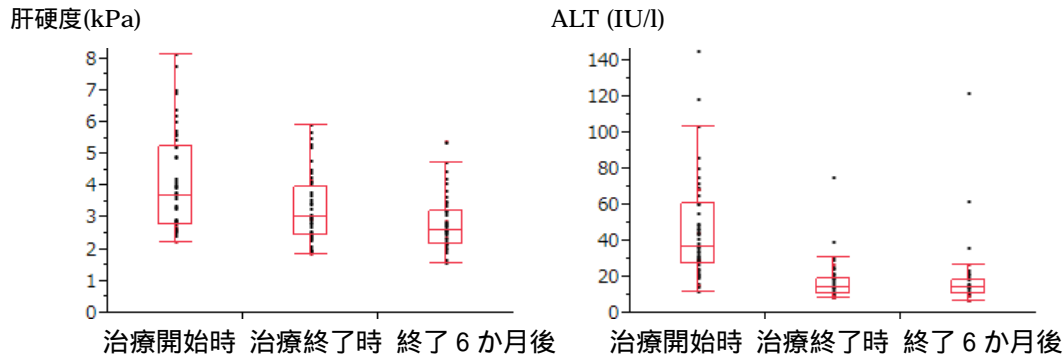
N	52
年齢(歳)	68.5 (30-82)
性別(男/女)(n)	24/28
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.5 (16.8-35.6)
HCV遺伝子型1b/2a/2b(n)	45/2/5
治療内容(n)	
ASV/DCV	27
SOF/LDV	15
OBV/PTV/r	3
SOF/RBV	7
治療効果 n(%)	
SVR24	51 (98.1%)
再燃	1 (1.9%)
AST (IU/l)	41.5 (19-250)
ALT (IU/l)	36.5 (12-145)
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /μl)	15.5 (4.8-30.5)

AFP (ng/ml)	4 (1-60)
-------------	----------

(表 1) 肝硬度、肝内鉄蓄積、肝脂肪化の測定を行った 52 例の患者背景

(2) DAAs 治療前後の肝硬度の変化

DAAs による抗ウイルス治療前、治療終了時、治療終了 6 か月後に MRE を用いて測定した肝硬度の中央値はそれぞれ 3.69kPa、3.01kPa、2.59kPa であり、経時的に有意な改善(低下)を認めた ( $p < 0.0001$ )。治療終了時に ALT は正常化した。肝硬度はその後も改善が続いた(図 1、表 2)。治療前の肝硬度に対する、6 か月後までの肝硬度変化(kPa)の比を肝硬度変化率(%)とすると治療前 ALT>30 群で-34.2%であり、ALT<30 群での-22.4%に比べ治療前 ALT>30 群の方がより変化率が大きかった( $p < 0.0001$ )。



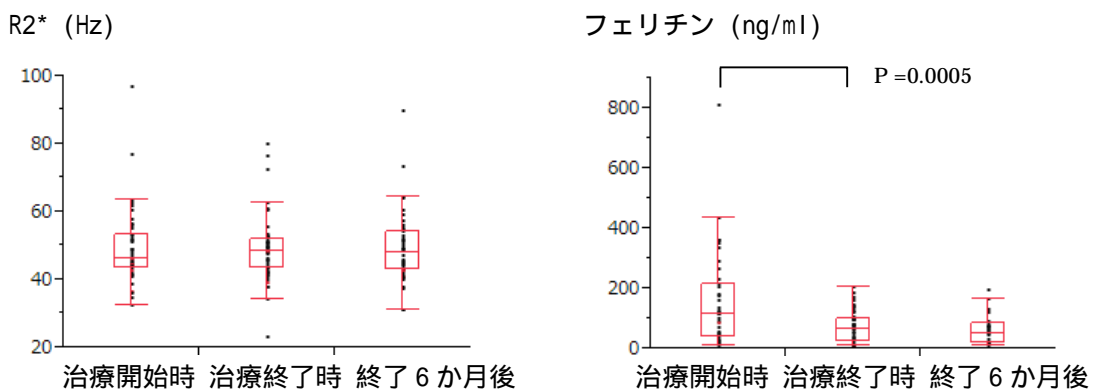
(図 1) 治療前後の肝硬度の変化

	治療開始時	治療終了時	終了 6 か月後	P
肝硬度 (kPa)	3.69 ± 1.60	3.01 ± 1.05	2.59 ± 0.86	<0.0001
ALT (IU/l)	36.5 ± 27.0	14 ± 11.2	14 ± 18.7	

(表 2) 肝硬度の変化(中央値 ± 標準偏差で表示)

(3) DAAs 治療前後の肝内鉄蓄積の変化

MRI を用いた IDEAL-IQ 法は水・脂肪分離技術である IDEAL を発展させ、鉄沈着のある患者においても正確な水・脂肪分離を可能とした MRI のアプリケーションである。鉄沈着による T2\*減衰を間接的にマッピングし ROI を設定して得た R2\*値は肝内鉄沈着の評価に有用と報告されている。鉄沈着について血清フェリチン(ng/ml)が治療前 113、終了時 65.5、6 か月後 52 であり治療終了時に治療前より有意に低下したが、R2\*値(Hz)は治療前 46.3、終了時 48.4、6 か月後 47.9 であり変化を認めなかった(図 2、表 3)。



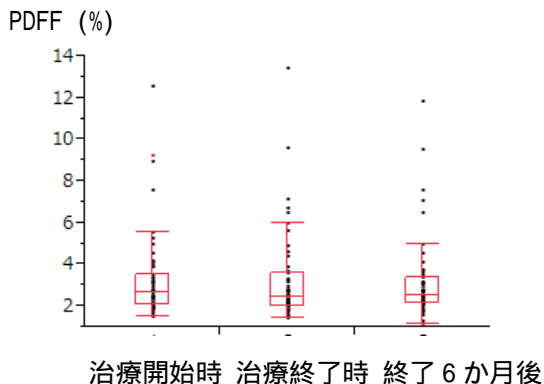
(図 2) 治療前後の R2\*値、フェリチンの変化

	治療開始時	治療終了時	終了 6 か月後
R2* (Hz)	46.3 ± 10.4	48.4 ± 9.7	47.9 ± 10.0
フェリチン(ng/ml)	113 ± 158.5	65.5 ± 53.3	52 ± 51.5

(表 3) R2\*値、フェリチンの変化(中央値 ± 標準偏差で表示)

(4) DAAs 治療前後の肝脂肪化の変化

肝脂肪化については PDFF 値(%)が治療前 2.6、終了時 2.4、6 か月後 2.4 で治療前後で有意な変化を認めなかった。ただし本検討では治療前、治療後とも脂肪化の少ない症例が殆どであった(図 3、表 4)。



(図3) 治療前後の肝脂肪化の変化

	治療開始時	治療終了時	終了6か月後
PDFF (%)	2.6±2.1	2.4±2.1	2.4±2.2

(表4) PDFF の変化(中央値±標準偏差で表示)

#### (5) 研究成果の総括

DAAs 投与により、ALT 正常化後も肝硬度は改善した。しかし治療前 ALT 高値群で肝硬度改善率が大きく、肝硬度低下は肝内炎症が改善した影響を受けた可能性もある。SVR を達成しても治療前よりも肝硬度が上昇する症例も少数存在した。これらは血液検査では判別できないため、MRE は post SVR 診療の独自の評価ツールとして経時的に測定する意義があると肝がられた。鉄蓄積については治療前後でフェリチンは低下したが R2\*値は不変であり、SVR を達成しても肝内の鉄沈着は変化しないことは示唆された。脂肪化は治療前後で不変であったが、治療前から脂肪化の少ない症例が大多数であり、脂肪肝合併例について更なる症例蓄積が必要である。2年間の研究期間で高発癌リスク群の絞り込みへの応用までは検討することは困難であったが、今後更なる症例の蓄積が必要であり、場合によっては今回の成果を基に MR エラストグラフィを有する他施設との共同研究も視野に入れて研究を進めて行く予定である。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計1件)

留野 涉、中島 淳、斉藤 聡、MRI で測定した C 型肝炎治療前後の肝硬度及び鉄沈着、脂肪化の変化についての検討、第 42 回日本肝臓学会西部会、2017 年 11 月 30 日、ヒルトン福岡シーホーク(福岡県福岡市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等：特記事項なし

#### 6. 研究組織

(1)研究分担者  
なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：斉藤 聡

ローマ字氏名：SAITO, Satoru